

原 著

非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性

II. 一般抗生物質, 抗腫瘍剤, 抗レプラ剤 (B 663)
等に対する感受性

久世文幸・武田貞夫・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科学1

受付 昭和49年2月14日

SENSITIVITIES OF ATYPICAL MYCOBACTERIA
TO VARIOUS DRUGSII. Sensitivities to Commonly Used Antibiotics, Some of Anti-Neoplastic
Agents, an Anti-Leprotic and an Antifungus Agent

Fumiyuki KUZE, Sadao TAKEDA and Nobuo MAEKAWA*

(Received for publication February 14, 1974)

The sensitivity of the atypical mycobacterial strains to various drugs other than antituberculous drugs was studied *in vitro* using Dubos Tween Albumin liquid medium. The atypical mycobacterial strains tested were chosen from 53 strains including 7 photochromogens (*M. kansasii*), 8 scotochromogens, 30 nonphotochromogens (*M. intracellulare*) and 8 rapid growers.

Among the commonly used antibiotics the following was studied; Potassium Benzylpenicillin (PC-G), Sodium Ampicillin (AB-PC), Sodium Cloxacillin (MCI-PC), KITASAMYCIN (LM), Cephaloridine (CER), Aminodeoxykanamycin (AKM), Demethylchlortetracycline (DMCT), Paromomycin (PRM) as well as two anti-neoplastic agents, Bleomycin (BLM) and Mitomycin C. A phenazine derivative Riminophenazine B 663, which is being investigated as an anti-leprotic agent, and an antifungus agent BAY b 5097 were also studied.

When the growth of mycobacteria was inhibited at the concentrations of 0.78 mcg/ml or less of any drug, the drug was defined as tentatively sensitive, and under this condition over fifty per cent of the nonphotochromogens (*M. intracellulare*) were sensitive to DMCT (63%) and PRM (53%). (The numbers in the parentheses are the percentages of the sensitive strains.) The Minimal Inhibitory Concentrations of BLM and Mitomycin C were 0.78 mcg/ml or less in 37% and 48% of the nonphotochromogens, respectively. B 663 showed fairly constant *in vitro* effect to the atypical mycobacteria tested, and 75% of the nonphotochromogens were inhibited their growth at the concentrations of 0.156 mcg/ml to 0.625 mcg/ml. Photochromogens seemed to be most sensitive to B 663 and the rapid growers were less sensitive than the other strains. All the strains tested were resistant to BAY b 5097.

* From the First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

II もしくは Group III による感染症に対しては、抗結核剤による効果ははるかに劣るとの報告²⁾が多い。ことにわれわれの前回の成績で *in vitro* では比較的有効であるかみえた Rifampicin が臨床的にはほとんど効果なしとの報告⁶⁾もあり、Group II および Group III による非定型抗酸菌症の化学療法にはかなり悲観的なものがある。

抗結核剤以外の諸種薬剤に対する感受性の検討が従来より少数ながらみられるのも、できるだけ多くの薬剤から有効なものを探す努力の表われである。

今回われわれは、抗結核剤を検討したときと同様な方法を用いて、一般抗生物質、抗腫瘍剤、抗レプラ剤 (B 663) 等数種のものについて、*in vitro* で感受性の検討を行ったので報告する。

I. 実験材料ならびに方法

1) 使用菌株

研究室で1%小川培地で継代保存している非定型抗酸菌 53 株* (Runyon I 群菌 7 株, II 群菌 8 株, III 群菌 30 株および IV 群菌 8 株) を用い実験に供した。対照として

M. tuberculosis H₃₇Rv 株の感受性を同時に検討した。

2) 実験方法

1% 小川培地に 3 週間 37°C で培養した菌 (N 群菌のみは 1 週間) を Dubos Tween Albumin 液体培地に移し、2 代継代した 1 週間培養菌液を用い、肉眼的な比濁 (硫酸バリウム溶液を対照とする) で、約 1.0 mg/ml の菌液を作成し、その 10 倍希釈液の 0.1 ml を接種した。(約 0.01 mg) 判定培地には、同様 Dubos Tween Albumin 液体培地を用い、判定は 37°C 2 週間培養後に行つた (N 群菌のみは 1 週間)。

薬剤は初管で、10 mcg/ml ないし 100 mcg/ml 含有している倍数希釈列を 9 管作成し、第 10 管は薬剤を含まない対照培地とした。

感受性の成績は、それぞれの薬剤の MIC をもって示した。

今回検討した薬剤は、一般抗生物質の Potassium Benzylpenicillin (PC-G), Sodiun Ampicillin (AB-PC), Sodium Cloxacillin (MCI-PC), Kitasamycin (LM), Cephaloridine (CER), Aminodeoxykanamycin (AKM), Demethylchlortetracycline (DMCT) および Paromo-

Table 2. Sensitivities of the Atypical Mycobacteria to Anti-neoplastic, Antifungus and Anti-leprotic Agents (*in vitro*)

Drugs	Group (Runyon)	No. of strain	MIC mcg/ml								
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
BLM	I	7	6			1					
	II	7	6			1					
	III	30	10	1			1	1	4	7	6
	IV	8	1	1	3			2			1
	H ₃₇ Rv	1	1								
			≤0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25	2.5	5.0	≥10
Mitomycin C	I	7	1	2	1		1		2		
	II	3		1	1			1			
	III	27	1	3	2	3	4	6	6		2
	IV	8				2			1	2	2
	H ₃₇ Rv	1	1								
B 663	I	6	1	3		1		1			
	II	5	1		1	2				1	
	III	28		2	4	7	10	3	2		
	IV	8						5	2	1	
	H ₃₇ Rv	1	1								
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
BAYb 5097	I	2						1	1		
	II	2						1	1		
	III	17					2	3	12		
	IV	5							4	1	
	H ₃₇ Rv	1							1		

mycin (PRM) の 8 種類, 抗腫瘍性抗生物質の Bleomycin (BLM) および Mitomycin C の 2 種類に加えて, 抗レプラ剤として一部臨床的にも治験されている。Phenazine 誘導体の Riminophenazine B 663 と新しい抗真菌剤である BAYb 5097 の計 12 種類である。

* 研究室保存の非定型抗酸菌株

I 群菌: M. kansasii 7 株 (P 8, P 18, ATCC 12478 の他, 米国患者分離株 4 株を含む)

II 群菌: M. scrofulaceum 2 株 (P 6, ATCC 19981)
Tap-water scotochromogen 6 株 (本邦患者よりの分離株)

III 群菌: M. intracellulare 30 株 (P 39, P 44, P 45, P 47, P 48, P 49, 100616, 121326 の諸株の他, 米国患者分離株 4 株と本邦患者よりの分離株 18 株を含む)

IV 群菌: M. fortuitum 3 株 (ATCC 6841 の他, 米国患者分離株 2 株を含む)
M. chelonae 5 株 (ATCC 19977 の他, 本邦患者よりの分離株 4 株を含む)

II. 実験成績

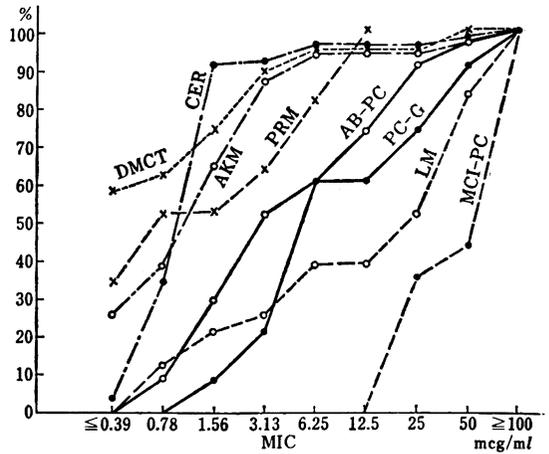
表 1 および 2 に各 MIC を示した菌株数を薬剤別に記載し, 表 3 および図 1, 2 には, III 群菌のみについて, 各薬剤濃度で感受性を示す菌株数の累積 % を示した。

1) 一般抗生物質

Table 3. Sensitivities of the Nonphotochromogens to Various Drugs other than Antituberculous Agents (*in vitro*)
—Cumulative percentage of strains inhibited—

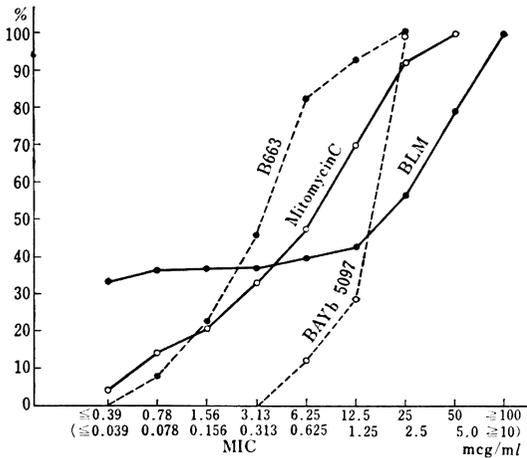
Drugs	No. of strain		MIC mcg/ml								
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
PC-G	23	No. of strain cumulative %			2 8.7	3 21.7	9 60.8	60.8	3 73.8	4 91.2	2 100
AB-PC	23	No. of strain cumulative %		2 8.7	5 30.4	5 52.1	2 60.8	3 73.8	4 91.2	1 95.5	1 100
MCI-PC	23	No. of strain cumulative %							8 34.8	2 43.5	13 100
LM	23	No. of strain cumulative %		3 13.0	2 21.7	1 26.0	3 39.3	39.3	3 52.3	7 82.7	4 100
CER	23	No. of strain cumulative %	1 4.3	7 34.7	13 91.2	13 91.2	1 95.5	1 95.5	1 95.5	1 95.5	1 100
AKM	23	No. of strain cumulative %	6 26.1	3 39.1	6 65.2	5 86.9	1 91.2	1 91.2	1 91.2	1 95.5	1 100
DMCT	19	No. of strain cumulative %	11 57.9	1 63.2	2 73.7	3 89.5	1 94.8	1 94.8		1 100	
PRM	17	No. of strain cumulative %	6 35.3	3 52.9		2 64.7	3 82.3	3 100			
BLM	30	No. of strain cumulative %	10 33.3	1 36.6			1 39.9	1 43.2	4 56.5	7 79.8	6 100
BAY b 5097	17	No. of strain cumulative %					2 11.8	3 29.4	12 100		
			≤0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25	2.5	5.0	≥10
Mitomycin C	27	No. of strain cumulative %	1 3.7	3 14.8	2 22.2	3 33.3	4 48.1	6 70.3	6 92.5		2 100
B 663	28	No. of strain cumulative %		2 7.1	4 21.4	7 46.4	10 82.1	3 92.8	2 100		

Fig. 1. Cumulative Percentage of the Nonphotochromogens Inhibited by Commonly Used Antibiotics



今回検討した, PC-G, AB-PC, MCI-PC, LM, CER, AKM, DMCT および PRM のうちで, 0.78 mcg/ml またはそれ以下の MIC を示す菌株は, III 群菌で CER で 8 株 (35%), AKM に 9 株 (40%), DMCT に 12 株 (63%), PRM に 9 株 (53%) に認められている。I 群

Fig. 2. Cumulative Percentage of the Nonphotochromogens Inhibited by Anti-neoplastic, Anti-fungus and Anti-leptotic Agents



菌、II群菌およびIV群菌ではDMCTおよびPRMにそれぞれII群菌の1菌株ずつ、IV群菌の2菌株と1菌株が0.78 mcg/ml またはそれ以下のMICを示しているが、菌株数も少なく、一般的な傾向を論ずることはできない。

結核菌 H₃₇Rv 株のMICとこれらAM株のMICをIII群菌で比較検討してみると、H₃₇Rv 株よりも低いMICを示したものが、PC-Gで14株(61%)、AB-PCに12株(52%)、LMに19株(83%)、CERに21株(91%)、AKMに9株(39%)に認められた。その他のMCI-PC、DMCTおよびPRMではかかる傾向は認められず、H₃₇Rv 株は、MCI-PCを除き、今回実験の最低MICである0.39 mcg/ml以下を示している。

以上、わずかにDMCTとPRMの2薬剤で、50%以上のIII群菌株が、0.78 mcg/ml またはそれ以下で阻止されている。

2) 抗腫瘍性抗生物質

今回私共の検討したBLMとMitomycin Cをみると、結核菌 H₃₇Rv 株はいずれも0.39 mcg/ml以下で阻止されており、AMでも比較的感受性のあるものも多く、III群菌の成績では、BLMは11株(37%)を0.78 mcg/mlで、またMitomycin Cは13株(48%)を0.625 mcg/mlで阻止している。II群菌に関しては菌株数が少なく一定の傾向は論じ得ないが、I群菌に関しては、III群菌より感受性がいくらか高い傾向が認められる。IV群菌に関しては、BLMが1.56 mcg/mlで8株中4株を阻止しているのが注目された。

3) その他

抗レプラ剤で臨牀的にも治験が行われているphenazine誘導体B663⁹⁾については一部AMに対する感受性を調べた報告もあるが、今回のわれわれの成績では、

各RunyonのGroup内での感受性のばらつきが少ないように思われた。I群菌が最も感受性が高く、II群菌、III群菌、IV群菌と順次感受性は低くなる傾向が認められた。0.313 mcg/mlで阻止される菌株は、I群菌で5株(83%)、II群菌で4株(80%)、III群菌では13株(46%)認められているが、IV群菌では、すべての菌株が12.5 mcg/ml以上のMICを示している。

抗真菌剤であるBAYb 5097については、H₃₇Rv 株も含めて、6.25 mcg/ml以上のMICを示し、みるべきものはなかった。

III. 考案

抗結核剤を対象としたAMの感受性の報告に比べると、AMの他の薬剤に対する感受性を検討した報告は比較的少ない、本邦以外の報告では、BurjanováとUrbančíkの報告²⁾が広範囲の文献を参照しているが、その中では、III群菌に関してClarkら⁷⁾の報告した、B663とGentamicinに関するものがあり、Dubos液体培地で、12歳の女性に全身感染を惹起した鳥型菌の1菌株が、B663によつて0.06 mcg/mlで、またGentamicinによつて2.0 mcg/mlで阻止されたという。Wichelhausenら⁸⁾は抗結核剤と共にErythromycinの効果も検討し、III群菌およびIV群菌の菌株中にErythromycinに対して感受性のものがあつたことを報告している。

B663についてはVischerの報告⁹⁾もあり、ヒト型結核菌、牛型結核菌では、0.05 mcg/mlから0.5 mcg/mlで、I群菌、II群菌、III群菌は0.5 mcg/mlから1.0 mcg/mlで、またIV群菌は1.0 mcg/mlから10 mcg/mlでそれぞれ感受性を示したとしている。

その他、一般抗生物質のAMに対する感受性の報告で主なものに、Guyら¹⁰⁾のChloramphenicol, Erythromycin, Oxytetracycline, TetracyclineおよびChlortetracyclineを対象としたものがあり、Dubos mediumを用いて検討しているが、I群菌22株中Erythromycin 1 mcg/mlで8株、5 mcg/mlでは19株が阻止されている。II群菌はI群菌の成績より劣るが、同様Erythromycin 1 mcg/mlで16株中2株、5 mcg/mlでは16株中9株が阻止されている。III群菌でも同薬剤に対する感受性は比較的高く、16株中5株が1 mcg/mlで、11株が5 mcg/mlで阻止されたという、その他の薬剤にはみるべきものはないようである。

Virtanen¹¹⁾の報告では、I群菌では、Sulfadiazineに、II群菌では、Erythromycin, Novobiocin, Sulfadiazineに、III群菌ではErythromycin, Sulfadiazineに、IV群菌では、Chloramphenicol, Neomycin, SulfadiazineおよびTetracyclineにいずれも50%以上の菌株が感受性であつたとしている。

今回われわれの検討した薬剤の中では、MIC で 0.78 mcg/ml 以下を一応感受性があるものと考え、PC 系の薬剤にはみるべきものなく、CER, AKM, DMCT および PRM に比較的感受性のある菌株が多くみられた。Erythromycin と同じくマクロライド系抗生物質である LM にはわれわれの成績ではみるべきものはなかった。

BLM, Mitomycin C に関する報告は文献にはこれを見ないが、I 群菌、II 群菌共比較的高い感受性があるようであり、III 群菌でも 30% 内外の菌株は感受性を持つようである。

B 663 に関しては、Vischer の報告⁹⁾ とほぼ似た成績を示している。

抗真菌剤に関しては Virtanen の Nystatin の報告¹¹⁾ があるが、感受性の菌株はなく、今回われわれの検討した BAYb 5097 にもみるべきものはなかった。

抗結核剤と異なり、今回われわれの対象とした諸薬剤は、いずれも比較的短期間に使用する目的のものであり、特に副作用の面から、AM 症に対して直ちに治験できる薬剤ではない。しかしながら、AM が抗酸菌なるがゆえに抗結核剤が有効であるという保証はなく、実際現在まで、I 群菌症を除いては、臨床的にも抗結核剤の効果は極めて乏しいことが確認されつつある。

一部では抗結核剤の多剤併用により、*in vitro* ではいづれもあまり感受性のない薬剤が、*in vivo* では相当の効果を持つという意見もみられるようであるが、かかる探求方法と並行して、抗結核剤以外の薬剤の効果を、今一度再検討すべきであろう。前述のごとく、抗結核剤以外の薬剤は、そのままでは AM 症に使用できる可能性は極めて乏しいが、比較的感受性のある薬剤の再確認によつて、それらの新しい使用方法の検討、また、ひいてはより少ない副作用を持つ誘導体への開発への端緒も開かれるであろう。

IV. 結 論

一般抗生物質として、PC 系薬剤、LM, CER, AKM, DMCT および PRM, 抗腫瘍性抗生物質の BLM と

Mitomycin C, また抗レプラ剤の B 663 と、抗真菌剤の BAYb 5097 の計 12 種類の薬剤の AM に対する *in vitro* の効果を、Dubos Tween Albumin 液体培地を用いて検討した。

一般抗生物質の中では、CER, AKM, DMCT および PRM が III 群菌の比較的多くの菌株を 0.78 mcg/ml の濃度で阻止した。

BLM および Mitomycin C に対しては、III 群菌のそれぞれ 37% および 48% の菌株が感受性を示した。

B 663 は AM に対して概して均一な効果を示し、III 群菌の 82% の菌株が 0.625 mcg/ml で阻止され、また I 群菌、II 群菌、III 群菌の順に感受性の低下がみられた。

BAYb 5097 に対しては感受性のある AM は認められなかった。

本論文の要旨は、第 46 回日本結核病学会総会（昭和 46 年 4 月）および第 19 回日本化学療法学会西日本支部総会（昭和 46 年 11 月）において発表した。

文 献

- 1) 久世文幸 他：結核，49：151，1974.
- 2) Burjanová, B. and Urbancik, R.: Adv. Tuberc. Res. (Karger, Basel/New York 1970), 17: 154, 1970.
- 3) 下出久雄：日胸，29：106，1970.
- 4) Fischer, D. A. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98：29，1968.
- 5) 下出久雄：日胸，30：128，1971.
- 6) 山本正彦 他：結核，47：399，1972.
- 7) Clark, J. et al.: Tubercle, Lond., 49：31，1968.
- 8) Wichelhausen, R. H. and Robinson, L. B.: Tr. 24th Res. Conf. Pulmon. Dis. VA-AF, 71, 1966.
- 9) Vischer, W. A.: Lepr. Rev., 40：107，1969.
- 10) Guy, L. R. and Chapman, J. S.: Amer. Rev. Resp. Dis., 84：746，1961.
- 11) Virtanen, S.: Acta Tuberc. Scand., 40：182，1961.